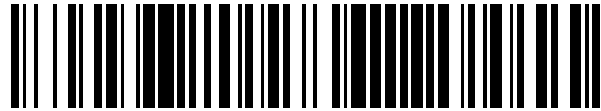


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 667**

51 Int. Cl.:

A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2004 E 04746153 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 1655037**

54 Título: **Agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para el tratamiento de la aterosclerosis**

30 Prioridad:

27.06.2003 JP 2003185171

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.09.2015

73 Titular/es:

**KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
6351, Oaza Sakaki, Sakaki-machi
Hanishina-gun, Nagano 389-0697, JP**

72 Inventor/es:

**TOMIYAMA, HIROSHI;
YOKOTA, MASAYUKI y
KOSAKAI, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 667 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para el tratamiento de la aterosclerosis

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con composiciones medicamentosas que son útiles como agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis; más concretamente, se relaciona con composiciones medicamentosas de un inhibidor de la absorción de colesterol β -lactama que contiene un C-glicósido en la molécula combinado con inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato.

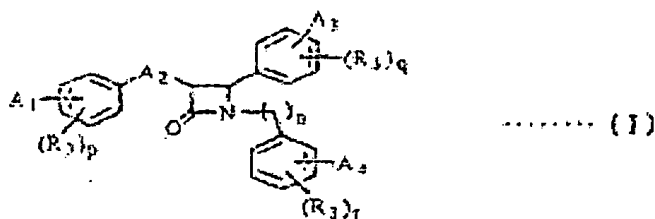
Antecedentes de la invención

15 Convencionalmente, se han utilizado ampliamente inhibidores de la biosíntesis del colesterol o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato para la reducción del colesterol sérico y la prevención o la terapia de la aterosclerosis, y se ha propuesto la combinación de inhibidores de la absorción del colesterol β -lactama e inhibidores de la biosíntesis del colesterol (JP 8-505141). El presente solicitante ha publicado previamente que los inhibidores de la absorción del colesterol β -lactama que contienen C-glicósido en las moléculas tienen una excelente acción reductora del colesterol y son útiles como agentes reductores del colesterol sérico (WO-02/066464 A1).

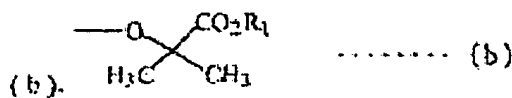
WO 94/14433 A1 se relaciona con una combinación de un inhibidor de la biosíntesis del colesterol y un inhibidor de la absorción del colesterol beta-lactama y describe métodos de reducción de los niveles de colesterol en plasma y de tratamiento o prevención de la aterosclerosis, consistentes en administrar una cantidad efectiva de una combinación de un inhibidor de la biosíntesis del colesterol y un inhibidor de la absorción del colesterol beta-lactama, así como con composiciones farmacéuticas y con kits útiles en esos métodos.

Sudhop *et al.* (Drugs, Adis International Ltd, NZ, Vol. 62, Nº 16, Enero de 2002, páginas 2333-2347) describen inhibidores de la absorción del colesterol para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

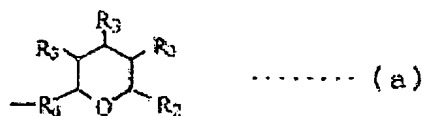
EP 1.362.855 A1 se relaciona con compuestos beta-lactama, con un procedimiento para reproducirlos y con agentes reductores del colesterol sérico que los contienen y describe compuestos que tienen la siguiente fórmula general (I) donde: A₁, A₃ y A₄ son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de uno a cinco átomos de carbono, un grupo alcoxi de uno a cinco átomos de carbono, -COOR₁, la siguiente fórmula (b) (donde: R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de uno a cinco átomos de carbono) o la siguiente fórmula (a) [donde: R₂ es un grupo -CH₂OH, un grupo -CH₂OC(O)-R₁ o un grupo -CO₂-R₁; R₃ es un grupo -OH o un grupo -OC(O)-R₁; R₄ es -(CH₂)_kR₅(CH₂)_l- (k y l son números enteros de 0 ó 1 o más; k+l es un número entero de 10 o inferior); R₅ significa un enlace (enlace sencillo -), -CH=CH-, -OCH₂-, un grupo carbonilo o -CH(OH)-]; uno de A₁, A₃ y A₄ en la fórmula (I) debe ser el grupo en la fórmula (a) antes mencionada; A₂ es una cadena de alquilo de uno a cinco átomos de carbono, una cadena de alcoxi de uno a cinco átomos de carbono, una cadena de alqueno de uno a cinco átomos de carbono, una cadena de hidroxialquilo de uno a cinco átomos de carbono o una cadena de carbonilalquilo de uno a cinco átomos de carbono; n, p, q o r son 0, 1 ó 2; o sus sales farmacéuticamente aceptables.



45



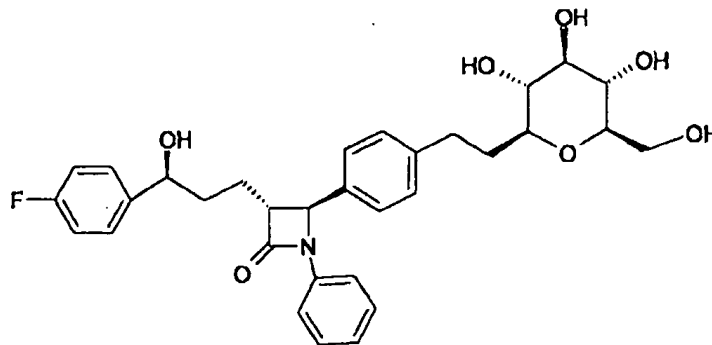
(a):



50 El objetivo de la presente invención es suministrar un agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis más excelente.

Divulgación de la invención

La presente invención proporciona un agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis consistente en la combinación de un compuesto representado por la siguiente fórmula química o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la biosíntesis del colesterol y/o un agente reductor del colesterol de tipo fibrato, donde dicho inhibidor de la biosíntesis del colesterol es al menos un inhibidor de la HGM CoA reductasa seleccionado entre el grupo consistente en atorvastatina y rosuvastatina, y dicho agente reductor del colesterol de tipo fibrato es fenofibrato.



En una realización preferida, un envase que contiene el compuesto representado por la anterior fórmula química o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un envase que contiene un inhibidor de la biosíntesis del colesterol y/o un agente reductor del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente forman un kit por envasado único.

Además, la presente invención proporciona un agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis consistente en la mezcla del compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente. Además, la presente invención proporciona un agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis formando un kit por envasado único de un envase que contiene un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un envase que contiene inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente. Además, es posible administrar un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente de manera simultánea o consecutiva.

Realización preferida de la invención

La presente invención proporciona un agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis como se ha definido anteriormente. Concretamente, este medicamento combinado significa: ① el medicamento combinado de un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con inhibidores de la biosíntesis del colesterol como se ha definido anteriormente, ② el medicamento combinado de un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente, ③ el medicamento combinado de un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con inhibidores de la biosíntesis del colesterol y agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente. Este uso combinado significa administración combinada, y es posible administrar simultánea o consecutivamente.

El compuesto representado por la anterior fórmula química o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo tienen acciones reductoras del colesterol sérico. Éste y otros compuestos similares son mostrados en WO 02/066464 A1. Estos compuestos β -lactama, que muestran acciones reductoras del colesterol y tienen C-glicósido en las moléculas, muestran efectos sinérgicos cuando se usan en combinación con inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato para obtener un efecto reductor del colesterol sérico o un efecto preventivo o terapéutico para la aterosclerosis.

El medicamento de la presente invención es administrado en forma de dosificación oral o de dosificación no oral. Y el uso combinado de un compuesto representado por la fórmula anterior o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo e inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente puede ser llevado a cabo de diversas formas. Por ejemplo, el compuesto representado por la anterior fórmula química o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y los inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o los agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente son

mezclados en una proporción predeterminada; además, es posible formar un agente de combinación con aditivos y excipientes mezclados según demanda (un agente en polvo, una tableta, un agente en gránulos, un agente en cápsulas, un agente líquido, un agente suspendido, un supositorio, un agente en ungüento, un agente inhalatorio y otros). Los aditivos y excipientes son lubricantes, ligantes, colapsantes ("collapses"), cargas, tampones, emulsionantes, conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes suspensores y otros.

Es también posible formar un kit por envasado único de un envase que contiene un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un envase que contiene inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente. Es también posible administrar un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente simultánea o consecutivamente.

La dosis diaria del medicamento de la presente invención es determinada por la potencia del compuesto administrado, el peso, edad y estado del paciente y otros. Además, el medicamento es administrado en una sola dosis o en 2~5 dosis divididas dependiendo de que sean formas de dosificación oral o de dosificación no oral. Se administra un compuesto representado por la anterior fórmula química o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad de 0,1 ~ 100 mg/kg (peso de mamífero) al día divididos. Se administran los inhibidores de la biosíntesis del colesterol como se ha definido anteriormente en una cantidad de 1 mg ~ 3 g/kg (peso de mamífero) al día divididos, y se administran los inhibidores de la HMG-CoA reductasa como se ha definido anteriormente en una cantidad de 5 ~ 100 mg/kg (peso de mamífero) al día divididos. Se administran los agentes reductores del colesterol de tipo fibrato en una cantidad de 1 ~ 1.000 mg/kg (peso de mamífero) al día divididos.

Ejemplo

En los experimentos farmacológicos de este ejemplo, se usaron el compuesto N° 56 (denominado compuesto 56 a partir de ahora) y el compuesto N° 37 (denominado compuesto 37 a partir de ahora) como se muestra en la siguiente Tabla. El compuesto 56 guarda conformidad con la invención; el compuesto 37 es usado como comparación.

N°	Estructura	P.f. (°C)	$[\alpha]_D^{25}/(C, \text{Solv.})$
37		80-82	-
56		82-84	-49,2 (C=1,0, MeOH)

Experimento farmacológico 1

Experimento farmacológico de la acción reductora del colesterol sérico mediante la combinación del compuesto 56 y atorvastatina o fenofibrato en rata alimentada con colesterol.

Se alimentó a ratas Sprague-Dawley macho de 300~500 g de peso (Nihon SLC Co. Ltd.) con pienso MF-2 (Nihon Crea Co. Ltd.) hasta el inicio del estudio. En el momento de iniciar el estudio, se cambió el pienso a pienso MF-2 que contenía un 1% de colesterol y un 0,5% de ácido cólico. Se administraron simultáneamente compuesto 56 a 0,3 mg/kg, atorvastatina a 1 mg/kg o fenofibrato a 10 mg/kg disueltos en polietilenglicol 400 una vez al día durante 7 días. A las 20 horas de la última administración, se recogió sangre de la aorta abdominal bajo anestesia con éter y se separó el suero. Se midió el valor del colesterol usando Cholesterol E Test Wako (Wako Pure Chemical Co. Ltd.). Además, se examinó de forma similar el efecto de la dosificación combinada de compuesto 56 a 0,3 mg/kg y atorvastatina a 1 mg/kg o fenofibrato a 10 mg/kg. En la Tabla 1 se muestran los resultados. Los números experimentales 1~3, 4 y 5 indican el caso del compuesto 56 solo, de la atorvastatina sola y del fenofibrato solo, respectivamente. Los números experimentales 5 y 6 indican los ejemplos de dosificación combinada en la presente invención. Se muestra cada porcentaje de reducción como el valor que se ha de controlar.

Tabla 1

Nº experimental	Grupo	Dosis (mg/kg/día)	Número por grupo	% Reducción del valor del colesterol sérico
1	Compuesto 56	0,03	6	1,9
2	Compuesto 56	0,3	6	6,9
3	Compuesto 56	1	6	33,5
4	Atorvastatina	1	6	6,2
5	Fenofibrato	10	6	10,7
6	Compuesto 56 Atorvastatina	0,3 1	6	20,2
7	Compuesto 56 Fenofibrato	0,3 10	6	41,3

5 Por la Tabla 1, puede verse que, en el caso de la dosificación combinada de compuesto 56 a 0,3 mg/kg/día y atorvastatina a 1 mg/kg/día (Nº experimental 6) y de compuesto 56 a 0,3 mg/kg/día y fenofibrato a 10 mg/kg/día (Nº experimental 7), cada % de reducción del valor del colesterol sérico era superior a la suma del % de reducción cuando se administró cada agente solo (Nº experimentales 2, 4 y 5), lo que indica un efecto sinérgico.

10 Experimento farmacológico 2

Excepto por el uso del compuesto 37 en lugar del compuesto 56, se llevó a cabo el mismo experimento que el experimento farmacológico 1. En la Tabla 2 se muestran los resultados. Se muestra cada % de reducción como el valor que se ha de controlar.

15 Tabla 2

Nº experimental	Grupo	Dosis (mg/kg/día)	Número por grupo	% Reducción del valor del colesterol sérico
11	Compuesto 37	0,03	6	5,6
12	Compuesto 37	0,3	6	18,0
13	Compuesto 37	1	6	31,0
14	Atorvastatina	1	6	6,2
15	Fenofibrato	10	6	10,7
16	Compuesto 37 Atorvastatina	0,3 1	6	31,5
17	Compuesto 37 Fenofibrato	0,3 10	6	39,5

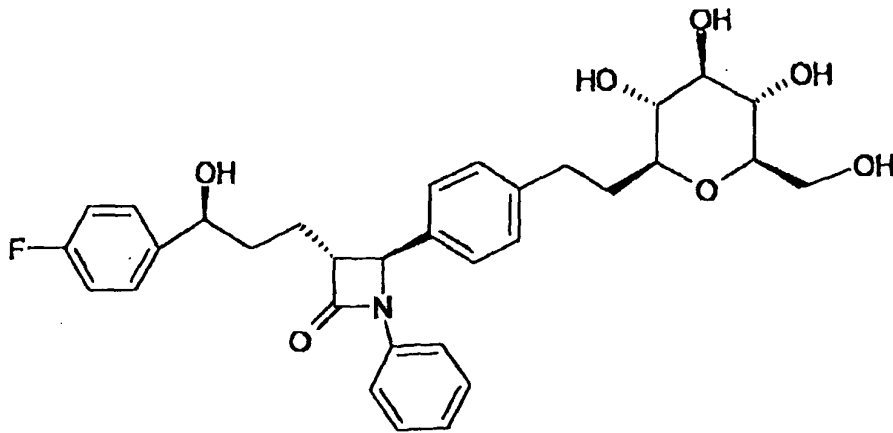
20 Por la Tabla 2, puede verse que, en el caso de la dosificación combinada de compuesto 37 a 0,3 mg/kg/día y atorvastatina a 1 mg/kg/día (Nº experimental 16) y de compuesto 37 a 0,3 mg/kg/día y fenofibrato a 10 mg/kg/día (Nº experimental 17), el % de reducción de los valores de colesterol sérico eran superiores a la suma del % de reducción cuando se administró cada agente solo (Nº experimentales 12, 14 y 15), lo que indica un efecto sinérgico.

25 Aplicabilidad industrial

30 El medicamento consistente en la combinación de un compuesto representado por la anterior fórmula química o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e inhibidores de la biosíntesis del colesterol y/o agentes reductores del colesterol de tipo fibrato como se ha definido anteriormente muestra un efecto sinérgico y un excelente efecto reductor del colesterol sérico o efecto preventivo o terapéutico para la aterosclerosis. Por lo tanto, es útil para reducir el colesterol sérico o como prevención o terapia para la aterosclerosis.

REIVINDICACIONES

1. Un agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis consistente en la combinación de un compuesto representado por la siguiente fórmula química o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la biosíntesis del colesterol y/o un agente reductor del colesterol de tipo fibrato, donde dicho inhibidor de la biosíntesis del colesterol es al menos un inhibidor de la HGM CoA reductasa seleccionado entre el grupo consistente en atorvastatina y rosuvastatina y dicho agente reductor del colesterol de tipo fibrato es fenofibrato.



10

2. El agente reductor del colesterol sérico o agente preventivo o terapéutico para la aterosclerosis de la reivindicación 1, donde un envase que contiene el compuesto representado por la fórmula química mencionada en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un envase que contiene un inhibidor de la biosíntesis del colesterol y/o un agente reductor del colesterol de tipo fibrato mencionados en la reivindicación 1 forman un kit por envasado único.

15